

GRANULE AND PRODUCTION THEREOF

Publication number: JP2096516 (A)

Publication date: 1990-04-09

Inventor(s): UEDA MASUMI; NAKAMURA YASUHIKO; MAKITA HIROKAZU +

Applicant(s): DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO +

Classification:

- **international:** **A61K47/30; A61K9/14; A61K47/30; A61K9/14;** (IPC1-7): A61K47/30; A61K9/14

- **European:**

Application number: JP19880244889 19880929

Priority number(s): JP19880244889 19880929

Abstract of **JP 2096516 (A)**

PURPOSE:To obtain rapidly soluble granule for oral administration having several properties, requiring a small amount of organic solvent used, having a concealed unpleasant taste, containing a powdery drug of unpleasant taste, lipidal substance having a specific melting point, slightly water-soluble polymer substance and substance swelling in water. CONSTITUTION:Mixed powder at least containing <=40wt.% powdery drug of unpleasant taste such as pyridone carboxylic acid-based antimicrobial agent or antiepiletic, 2-40wt.% lipidal substance such as sucrose fatty acid ester having >=30 deg.C melting point, 3-20wt.% slightly water-soluble polymer such as methyl acrylate-methacrylic acid chloride trimethylammonium copolymer and 20-55wt.% substance swelling in water, such as hydroxypropyl cellulose having low substitution degree is blended with an organic solvent such as ethanol, granulated, the molecular weight solvent is removed and then the granules are heat-treated to efficiently give the aimed granule. The granule has properties wherein matrix is formed as a whole and the lipidal substance exists in a homogeneous and almost continuous state in the granule.

.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-96516

⑮ Int. Cl.³

A 61 K 9/14
47/30

識別記号

G 7417-4C
L 7417-4C

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)4月9日

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全6頁)

⑭ 発明の名称 粒剤およびその製造方法

⑰ 特 願 昭63-244889

⑱ 出 願 昭63(1988)9月29日

⑲ 発 明 者	植 田 真 澄	兵庫県神戸市北区筑紫が丘6丁目5番地の18
⑲ 発 明 者	中 村 康 彦	兵庫県宝塚市中山桜台2丁目5番7号
⑲ 発 明 者	牧 田 浩 和	奈良県奈良市右京5丁目5番4号
⑳ 出 願 人	大日本製薬株式会社	大阪府大阪市東区道修町3丁目25番地
㉑ 代 理 人	弁理士 小島 一晃	

明 細 書

1. 発明の名称

粒剤およびその製造方法

2. 特許請求の範囲

(I) 不快な味の粉末状薬物40重量%（以下、単に%という）以下、融点が30℃以上の脂質性物質2～40%、水溶性性高分子物質3～20%および水膨潤性物質20～55%を少なくとも含有し、下記①ないし⑤の諸性状を有する不快な味が遮断された速溶性経口用粒剤：

- ① 該粒剤は全体としてマトリックスを形成している、
- ② 該粒剤中の脂質性物質は、粒子内で均一かつほぼ連続した状態で存在している、
- ③ 該粒剤の見かけ上の比重は約0.5～約0.7 g/mlの範囲内にある、
- ④ 該粒剤は150メッシュの篩を通過する微粉末を実質的に含有しない、
- ⑤ 該粒剤の粒径は、主として約100～約1000 μmの範囲内にある、

⑥ 薬物として50mg相当量の該粒剤について、パドル法（試験液；900 mlの水、回転数；50rpm、温度；37℃）による溶出試験を行うとき、15分間で85%以上の薬物が溶出する。

⑦ 不快な味の粉末状薬物がピリドンカルボン酸系抗菌剤または抗てんかん剤であり、脂質性物質がシロ糖脂肪酸エステル、高級脂肪酸、硬化ヒマシ油、高級アルコールおよび/またはロウ類であり、水溶性性高分子物質がメタクリル酸エチル-メタクリル酸塩化トリメチルアソニウム共重合体、エチルセルロースおよび/またはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートであり、水膨潤性物質が低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよび/またはポリビニルポリピロリドンである請求項1記載の粒剤。

⑧ 不快な味の粉末状薬物が5-アミノ-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-

医薬上の利用分野

本発明は不快な味が遮蔽された速溶性経口用粒剤に関する。

従来技術と解決課題

不快な味の経口用薬物を服用し易い形に製剤化する方法は種々報告されている。例えば、被膜形成性高分子化合物および薬物を含有するスラリーを担体に噴霧する固形医薬品の製造方法(特開昭51-79716)、被膜物質を高温度に溶解した溶液に薬物を分散し、これに粉末化剤を加えて粉末化する経口用医薬組成物の製法(特公昭58-401)、苦味マスク物質を非引火性塩素系有機溶剤に高温度に溶解し、これに薬物を加えて攪拌練合し、更に軽質無水ケイ酸を加えて練合後、粉末化し、次いでこの粉末に苦味マスク物質の溶液を加えて流動層造粒処理する経口用製剤の製法(特公昭58-40529)、セルロースエーテルの溶液に低置換度セルロースエーテル類の粉末を分散させて得られるスラリーで薬物を被覆する固形薬剤の被覆法(特開昭53-139715)、ステレン-マレイン酸共重合

解決する方法として、不快な味の粉末状薬物と不快な味を遮蔽し得る粉末状物質とを混合し、これに該粉末状物質を溶解し得る有機溶媒を添加し、造粒後、有機溶媒を除去することからなる不快な味が遮蔽された経口用固形製剤の製造方法を開発した(特開昭63-150220)。

今回、本発明者らは、不快な味の遮蔽と薬物の速みやかな溶出という相反する課題を同時に、しかも前記特開昭63-150220に開示の方法よりも有利に解決することについて種々検討し、本発明を完成した。

本発明の構成

本発明は不快な味の粉末状薬物40重量%(以下、単に%という)以下、融点が30℃以上の脂質性物質2~40%、水溶性高分子物質3~20%および水膨潤性物質20~55%を少なくとも含有し、下記①ないし⑥の諸性状を有する不快な味が遮蔽された速溶性経口用粒剤およびその製造方法に関する

- ① 本発明の粒剤は全体としてマトリックスを形成している。

(3, 5-ジメチル-1-ピペラジニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキシキノリン-3-カルボニル酸もしくはその水和物、エノキサシンまたはゾニサミドであり、脂質性物質がシロ糖脂脂肪酸エステルであり、水溶性高分子物質がメタアクリル酸エチル-メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウム共重合体であり、水膨潤性物質が低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである請求項1または2記載の粒剤。

(4) 少なくとも不快な味の粉末状薬物40%以下、融点が30℃以上の脂質性物質2~40%、水溶性高分子物質3~20%および水膨潤性物質20~55%からなる混合粉末に有機溶媒を添加し、造粒後、有機溶媒を除去し、ついで加熱処理することを特徴とする請求項1記載の粒剤の製造方法。

(5) 有機溶媒がエタノール、イソプロパノールおよび/またはシクロロメタンである請求項4記載の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

体と壁材物質とを溶解もしくは分散した有機溶媒に薬物を溶解し、次いでこれを噴霧乾燥する被覆方法(特開昭49-132216)、薬物ならびに水に膨潤するが溶解しない物質を分散したロウ状物質の溶融物をノズルより噴出し冷却固化する方法(特公昭60-29082)などの報告がある。これらの方法によって薬物の不快な味、例えば苦味が遮蔽される。

上記の方法は、いずれも不快な味を遮蔽する物質を溶液、分散液あるいは溶融物の形で用いる点において共通している。不快な味を遮蔽する物質は一般に高分子の被膜形成性物質であることから、その溶液、分散液あるいは溶融物などを用いることは種々の問題をひきおこす。例えば、スプレージンの如き器具の目づまり、使用機器・器具の洗浄の困難性などによる悪い作業効率ならびに溶媒使用量の著しい増大などの問題が挙げられる。大量の有機溶媒の使用は、公害防止や火災防止の観点からみても決して好ましいことではない。

本発明者らは、以前、これらの諸問題を一挙に

- ② 本発明の粒剤中の脂質性物質は、粒子内で均一かつほぼ連続した状態で存在している。
- ③ 本発明の該粒剤の見かけ上の比重は約0.5～約0.7 g/m³の範囲内にある。
- ④ 本発明の粒剤は150メッシュの篩を通過する微粉末を実質的に含有しない。
- ⑤ 本発明の粒剤の粒径は、主として約100～約1000μmの範囲内にある。
- ⑥ 薬物として50mg相当量の本発明の粒剤について、パドル法（試験液；900 mlの水、回転数；50rpm、温度；37℃）による溶出試験を行うとき、15分間で85%以上の薬物が溶出する。

ここにおける不快な味の粉末状薬物の例としては、5-アミノ-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸（以下、ピリドンカルボン酸Aという）もしくはその水和物、エノキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン、シプロフロキサシン

水膨潤性物質の例としてはL-HPCと略称される低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ECG505の商品名で市販されているカルボキシメチルセルロース、カルシウム、ポリプラスドンXLの商品名で市販されているポリビニルポリピロリドンなどが挙げられる。

各成分は、最終粒剤あたり、不快な味の粉末状薬物が40%以下、好ましくは25%以下、脂質性物質が2～40%、好ましくは5～20%、水膨潤性高分子物質が3～20%、好ましくは5～15%および水膨潤性物質が20～55%、好ましくは30～50%含有される。

本発明の粒剤は、少なくとも不快な味の粉末状薬物、脂質性物質、水膨潤性高分子物質および水膨潤性物質からなる混合粉末にエタノールやイソプロパノール、ジクロルメタンの如き有機溶媒を添加し、造粒後、有機溶媒を除去し、ついで加熱処理することにより効率よく製造される。各粉末成分の混合、有機溶媒の添加、造粒および有機溶媒の除去は常法に従って行える。例えば、粉末混

ンなどのピリドンカルボン酸系抗菌剤、ソニサミドの如き抗てんかん剤、エリスロマイシンの如きマクロライド系抗生物質、ペニシリンやセファロスポリン誘導体の如きβ-ラクタム系抗生物質などが挙げられる。脂質性物質としては融点30℃以上のものがいずれも使用でき、例えばリョート-シュガー-エステルS-370や同S-170の商品名で市販されているショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸の如き高級脂肪酸、ステアリルアルコールの如き高級アルコール、サラシミツロウの如きワックス等またはこれらの混合物などが使用される。また、水膨潤性高分子物質としてはエタノールやイソプロパノール、ジクロルメタンなどの有機溶媒に可溶性のものであればいずれも使用でき、例えばオイドラギットRSや同RLの商品名で市販されているメタアクリル酸メチル-メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウム共重合体、エチルセルロース、HP-55の商品名で市販されているヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタレートなどがその具体例として挙げられる。更に、

混合物に有機溶媒を注加し、練合し、これを押し出し造粒後、乾燥して有機溶媒を除去するとか、各粉末成分を高速造粒機中に投入し、造粒しながら有機溶媒をスプレーし、更に造粒造粒し、次いで乾燥して有機溶媒を除去する方法などにより容易に実施できる。高速造粒機を用いる方法は混合、有機溶媒の添加ならびに造粒が一挙に実施でき、しかも造粒の程度を観察しながら有機溶媒を噴霧できるので最も好ましい実施方法である。このかヒドロキシプロピルセルロースやメチルセルロースの如き粘着剤、乳糖の如き賦形剤などを所により更に混合し、上記の操作を行ってもよい

かくして本発明方法の中間工程で得られるもの（以下、一次粒剤ということもある）は、構成分たる水膨潤性高分子物質が有機溶媒に一旦包み込まれ、その後有機溶媒が除去されることにより形成されたマトリックス中に他の構成成分が包み込まれた形をとっているものと考えられ、また脂質性物質は有機溶媒の影響をほとんど受けず、マトリックス中に分散して包埋されていると推定さ

このような一次粒剤は、次いで加熱処理に付される。この工程は30℃以上で0.5～12時間行われる。加熱は慣乾燥(1～12時間)でもよいが、流動乾燥装置による加熱(0.5～3時間)が好ましい。この処理により、マトリックス中に分散していた脂質性物質は溶融され、冷却後、均一かつほぼ凝結した状態で固化する。従って、加熱温度は脂質性物質の融点により変動する。脂質性物質としては、好ましくは40～90℃、特に好ましくは60～75℃で溶融するものが使用され、そのような特に好ましい脂質性物質の例としてはHLBが3以下のショ糖脂肪酸エステルが挙げられる。加熱処理により見かけ上の比重が約0.45～約0.55g/mlのもの、約0.5～約0.7g/mlとなり、150メッシュの篩を通過する微粉末は大きな粒子と融合ないし付着し、シャープな粒度分布をとり、粒径は主として約100～約1000μmの範囲となり、粒子の表面は滑らかで細孔も少なくなる。

加熱後、放置冷却することにより、本発明の粒剤が効率よく製造できる。放冷中あるいはその前

後において、0.1～5%、好ましくは約1%のステアリン酸マグネシウムを添加すれば流動性の改善や帯電防止が図られ、更には、不快な味の遮断増強や溶出速度が改善されることもある。

本発明の効果

本発明方法は、有機溶媒の使用量が極めて少なくてすみ、しかも簡便にして好収率(95%以上)である。更に、本発明方法で製造された粒剤の粒度分布はシャープであり、通常、整粒を必要としない。

本発明の粒剤は、不快な味が遮断されている。薬物による不快な味の強さの程度は、薬物の口中(唾液中)での初期溶解速度により左右され、初期溶解速度が小さいときは不快な味の程度も弱い。以下においては、薬物として50mg相当量の本発明の粒剤を注射筒にとり、水10mlを加え、30秒間にわたって注射筒を上下に10回反転後、メンブランフィルター(孔径0.45μm)で濾過して得た濾液中の薬物濃度[D30sec; mg/ml]をもって不快な味の強さの程度の一つの尺度とする。

不快な味の薬物として、ピリドンカルボン酸系抗凝固剤を本発明方法に従って調製するときD30sec値は0.15mg/ml以下であり、好しい条件下で調製するときには0.1mg/ml以下となる。

本発明の粒剤は、このように初期における溶解度が小さく不快な味は遮断されているが、その後は速やかに薬物を溶出する。例えば、薬物として50mg相当量の本発明の粒剤をパドル法による溶出試験(試験液: 900mlの水、回転数: 50rpm、温度: 37℃)に付すとき、15分間における薬物の溶出率(D15min)は85%以上であり、30分間における溶出率(D30min)は90%以上である。

具体例

次に実施例ならびに比較例を挙げて本発明を更に具体的に説明する。

(以下余白)

実施例 1

処方

ピリドンカルボン酸A	20 %	1000g
ショ糖脂肪酸エステル (リョート-シュガーエステル 170)	15 %	750g
メタクリル酸メチル-メタクリル酸 塩化トリメチルアンモニウム (オイドラゴッド RL)	7.5 %	375g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	45 %	2250g
乳糖	12.5 %	625g
ステアリン酸マグネシウム	1 %	50g
計	101 %	5050g

(I) 一次粒剤(造粒工程)

ピリドンカルボン酸Aを予め粉砕機(バルベライザー; ホソカワミクロン製)で粉砕し、これとステアリン酸マグネシウム以外の各成分を高速攪拌機(パーチカルグラニューレータ-FM-VG-25型; 富士産業製)に入れ1分間混合する。これに99.5%エタノール1250g(25%)をロートを通して注加し3～5分間造粒する。造粒品を箱型送風乾燥機に入れ40℃で12時間乾燥する。ツインローター(畑鉄工所)で32メッシュを通過せしめて

一次粒剤4980gを得る。

(2) 二次粒剤（加熱工程）

一次粒剤を流動層乾燥装置（フローコターFLO-5型；大川原製作所）に仕込み、品温が60～70℃において1時間流動させ、二次粒剤4970gを得る。

(3) 三次粒剤（ステアリン酸Mg添加工程）

VミキサーVM10型（不二パウダル機）に二次粒剤およびステアリン酸マグネシウムを加え50rpmで30分間混合し三次粒剤5000gを得る。

各粒剤の性状は次のとおりである。

（以下余白）

第1表 各粒剤の性状

試験項目		一次粒剤	二次粒剤	三次粒剤
苦味試験	D30 sec	0.95 mg/ml	0.12 mg/ml	0.08 mg/ml
	苦味を感じるまでの時間*	約2秒	約30秒	約40秒
溶出率 (%)	D15min	70%	88%	94%
	D30min	88%	99%	99%
見かけの比重 (g/ml)		0.53 g/ml	0.67 g/ml	—
粒度分布	32メッシュ on	7%	5%	—
	32-42メッシュ	45%	56%	—
	42-60メッシュ	28%	32%	—
	60-80メッシュ	11%	7%	—
	80-100メッシュ	2%	—	—
	100-150メッシュ	2%	—	—
150メッシュ pass		5%	—	—

* 粒剤250mgを口に含むとき、苦味を感じるまでの時間（秒）を示す。

第1表に示すように、本発明の粒剤（二次および三次粒剤）はD30sec値（苦味の指標としての30秒後の溶出量）ならびに15分後および30分後の溶出率（D15minおよびD30min）が優れている。また、一次粒剤は80メッシュを通過する微粒子を

9%も含有しているが、本発明の二次粒剤には全く含まれていない。

実施例 2

下記処方のソニサミドの粒剤を実施例1と同様にして調製した。

処方

ソニサミド	20%	1000g
ショ糖脂肪酸エステル （リコト-シュガーエステルS-170）	20%	1000g
メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸 塩化トリメチルアンモニウム （オイドラゲットRL）	15%	750g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	45%	2250g
計	100%	5000g

比較例 1

特開昭63-150220号公報の実施例1に開示されている200メッシュの篩を通過するエチルセルロースを用いて調製した散剤と前記実施例2で調製した粒剤とについて、溶出試験ならびに苦味試験を行い次の結果を得た。

第2表 各製剤の比較

試験項目		本発明	特開昭63-150220
溶出試験	D15min	96%	65%
	D30min	99%	85%
苦味試験	D30sec	39μg/ml	114μg/ml
	苦味を感じるまでの時間*	約55秒	約40秒

* 第1表と同じ

第2表に示すように本発明の粒剤は特開昭63-150220号公報に開示されている散剤よりも速やかに溶出し、しかも苦味遮蔽効果がより優れている。

実施例 3

有機溶媒としてイソプロパノールを用いるほかは実施例1と同様にして下記処方の粒剤（D30sec=0.05mg/ml、D15min=93%）4940gを得た。

（以下余白）

処 方

ビリドンカルボン酸A	5%	250 g
シ ョ 糖脂肪酸エステル	15%	750 g
(リ ョ ート-シュガー-エステルS-170)		
メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸	10%	500 g
塩化トリメチルアンモニウム		
(オイドラギットRL)		
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	45%	2250 g
乳 糖	25%	1250 g
ステアリン酸マグネシウム	1%	50 g
計	101%	5050 g

実施例 4

シ ョ 糖脂肪酸エステルとしてリ ョ ート-シュガ
-エステルS-370を用いるほかは実施例1と同
様にして、D 30sec = 0.08 mg / ml、D 15min
= 94%の性状を有する粒剤5010gを得た。

実施例 5

メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸塩化ト
リメチルアンモニウム共重合体としてオイドラギ
ットRSを用いるほかは実施例2と同様にして、
D 30sec = 43 μ g / ml、D 15min = 98%の性状
を有する粒剤4937gを得た。

処 方

ビリドンカルボン酸A	20 %	1000 g
サラシミツロウ	5 %	250 g
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	7.5%	375 g
フタレート(HP-55)		
ポリビニルポリピロリドン	45 %	2250 g
(ポリプラスドンXL10)		
メチルセルロース	3 %	150 g
乳 糖	19.5%	975 g
計	100 %	5000 g

実施例 6

下記処方の粒剤を実施例1と同様にして調製し、
D 30sec = 0.11 mg / ml、D 15min = 98%の結果
を得た。

処 方

ビリドンカルボン酸A	20%	1000 g
ステアリルアルコール	15%	750 g
エチルセルロース*	15%	750 g
カルボキシメチルセルロース Ca	50%	2500 g
(ECG505)		
ステアリン酸マグネシウム	1%	50 g
計	101%	5050 g

* トルエン-エタノール(8:2)からなる混液にこのエチ
ルセルロースを5%溶解した溶液の25℃における粘度は
10cpsである。

実施例 7

下記処方の粒剤を実施例1と同様にして調製し、
D 30sec = 0.12 mg / ml、D 15min = 95%の結果
を得た。

(以下余白)

特許出願人 大日本製薬株式会社
代 理 人 小 島 一 晃

実施例 6

下記処方 of 粒剤を実施例 1 と同様にして調製し、
D 30sec = 0.11 m g / m l、D 15min = 98% の結果
を得た。

処方

ビリドンカルボン酸 A	20%	1000 g
ショ糖脂肪酸エステル	15%	750 g
(リョート-シュガー-エステル S-170)	15%	750 g
メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸	50%	2500 g
塩化トリメチルアンモニウム		
(オイドラギット RL)		
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	45%	2250 g
乳糖	25%	1250 g
ステアリン酸マグネシウム	1%	50 g
計	101%	5050 g

・ トルエン-エタノール (8:2) からなる混液にこのエチルセルロースを 5% 溶解した溶液の 25℃ における粘度は 10 cps である。

実施例 7

下記処方 of 粒剤を実施例 1 と同様にして調製し、
D 30sec = 0.12 m g / m l、D 15min = 95% の結果
を得た。

(以下空白)

実施例 4
ショ糖脂肪酸エステルとしてリョート-シュガーエステル S-370 を用いるほかは実施例 1 と同様にして、D 30sec = 0.08 m g / m l、D 15min = 94% の性状を有する粒剤 5010 g を得た。

実施例 5
メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウム共重合体としてオイドラギット RS を用いるほかは実施例 2 と同様にして、D 30sec = 43 μ g / m l、D 15min = 98% の性状を有する粒剤 4937 g を得た。

処方

ビリドンカルボン酸 A	20%	1000 g
サラシミツロウ	5%	250 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7.5%	375 g
フタレート (HP-55)		
ポリビニルポリピロリドン	45%	2250 g
(ポリプラスドン XL10)		
メチルセルロース	3%	150 g
乳糖	19.5%	975 g
計	100%	5000 g

特許出願人 大日本製薬株式会社
代理人 小島 一 晃